

Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือด และการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน

Rezafungin: A New Approach for Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department,
King Chulalongkorn Memorial Hospital
e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Rezafungin เป็นยาในกลุ่ม echinocandins รุ่นที่สอง ถัดจาก anidulafungin, micafungin และ caspofungin กลไกการออกฤทธิ์ของยาคือไปยับยั้ง 1,3- β -D-glucan synthase โดย rezafungin เป็นยาในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และยาได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในวันที่ 22 มีนาคม ค.ศ. 2023 สำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้ยาหรือไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่นแล้ว นอกจากนี้ยายังถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ป้องกันการติดเชื้อราในกระแสเลือดและผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกด้วย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวทำให้สามารถให้ยาสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ นอกจากนี้ rezafungin ยังมีความเป็นพิษต่อดับน้อยกว่ายาในกลุ่ม echinocandin รุ่นแรก ทำให้มีความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น

Abstract

Rezafungin is a second-generation echinocandin, following in the footsteps of anidulafungin, micafungin, and caspofungin. It works by inhibiting 1,3- β -D-glucan synthase, an enzyme involved in the synthesis of fungal cell walls. Administered as a once-weekly intravenous injection, it received approval from the United States Food and Drug Administration on March 22, 2017. Rezafungin is indicated for the treatment of candidemia and invasive candidiasis in patients aged 18 years and older who have limited or no alternative treatment options. Additionally, rezafungin has been developed for the prevention of fungal infections in patients undergoing bloodstream and bone marrow transplants. Systematic reviews have demonstrated that its long half-life allows for weekly administration. Rezafungin is also safer to use than first-generation echinocandins, as it has lower hepatotoxicity.

คำสำคัญ: rezafungin; การติดเชื้อราแคนดิดาในกระแสเลือด; การติดเชื้อราแคนดิดาแบบรุกราน

Keyword: rezafungin; candidemia; invasive candidiasis

การอ้างอิงบทความ:

สุวิชา สววกุลชล. Rezafungin: ทางเลือกใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(2):218-28.

Citation:

Sawekkulchol S. Rezafungin: a new approach for treatment of candidemia and invasive candidiasis. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(2):218-28.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ rezafungin ในด้านเภสัชวิทยาและการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริหารทางเภสัชกรรมในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

การติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยเชื้อแคนดิดาที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์นั้นมียาอย่างน้อย 15 สายพันธุ์ที่แตกต่างกัน แต่การติดเชื้อมากกว่าร้อยละ 95 เกิดจากเชื้อ 6 สายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* และ *C. auris*¹ ซึ่งเชื้อเหล่านี้แต่ละชนิดจะก่อให้เกิดความรุนแรง ความไวต่อยาต้านเชื้อรา และระบาดวิทยาที่แตกต่างกัน การติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานนั้นเชื้อจะกระจายไปทั่วร่างกายรวมทั้งในเลือด ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ ในปัจจุบันโรคติดเชื้อแคนดิดาพบเป็นปัญหามากขึ้นทั่วโลก โดยพบการติดเชื้อรา *C. albicans* เป็นสาเหตุมากที่สุดและมีรายงาน *Candida non-albicans* เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ การติดเชื้อราแคนดิดาในกระแสเลือดยังเป็นสาเหตุที่พบบ่อยอันดับที่ 4 ของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลในประเทศต่าง ๆ² โดยทั่วไปการติดเชื้อจะเกิดในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำหรือผู้ที่มีการบาดเจ็บบริเวณเนื้อเยื่อซึ่งทำให้เชื้อสามารถแพร่กระจายได้ อาการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อคือ มีไข้และหนาวสั่นซึ่งยาปฏิชีวนะไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้ การติดเชื้ออาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการช็อกร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว และหายใจเร็ว การแพร่กระจายของเชื้อแคนดิดาสามารถทำให้อวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต หัวใจ ตับ ม้าม ตา และสมอง ได้รับความเสียหายได้³ ในประเทศสหรัฐอเมริกา นั้นศูนย์ควบคุมโรคติดต่อ

รายงานอุบัติการณ์การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดระหว่างปี ค.ศ. 2013 ถึง 2017 ประมาณ 9 ใน 100,000 คน ซึ่งคิดเป็นประมาณ 25,000 คนต่อปี⁴ ส่วนประเทศในแถบยุโรปพบการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานประมาณ 1.2 ใน 10,000 คนต่อปี ซึ่งคิดเป็นประมาณ 62,000 คนต่อปี³ และสำหรับในประเทศไทย พบอุบัติการณ์การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดระหว่างปี ค.ศ. 2010 ถึง 2011 ประมาณ 1.31 ต่อ 1,000 คนของผู้ป่วยที่ออกจากโรงพยาบาล⁵

ยาต้านเชื้อราที่ใช้สำหรับการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานที่มีในปัจจุบัน ได้แก่ fluconazole, voriconazole, amphotericin B deoxycholate, amphotericin B liposomal และ echinocandins ซึ่งได้แก่ anidulafungin, micafungin, caspofungin⁴ และ rezafungin⁶ โดย rezafungin เป็นยาในกลุ่ม echinocandins รุ่นที่สองซึ่งถูกพัฒนาขึ้นเพื่อปรับปรุงความคงตัวทางเคมี การผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อ ค่าครึ่งชีวิต และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้นเมื่อเทียบกับยากลุ่ม echinocandins รุ่นแรก⁶ (anidulafungin, caspofungin, micafungin) ทั้งนี้ rezafungin ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 22 มีนาคม ค.ศ. 2023⁶ สำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่นแล้ว⁷

Rezafungin ถูกพัฒนาขึ้นจาก anidulafungin โดย rezafungin เป็น lipopeptide ที่มี cyclic depsipeptide และ N-linked acyl lipid side chain (ส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านเชื้อรา) เหมือนกับ anidulafungin แตกต่างกันตรง C5 ornithine residue ที่บริเวณ hemiaminal ของ cyclic core ถูกแทนที่ด้วย choline aminal ether ดังรูปที่ 1 ซึ่งการเปลี่ยนโครงสร้างส่วนนี้ทำให้การย่อยสลายที่ไม่ใช่เอนไซม์ที่ปกติเกิดบริเวณ hemiaminal ของ anidulafungin นั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญ rezafungin จึงมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้นกว่ายาในกลุ่ม echinocandins ตัวอื่น ๆ ทำให้สามารถให้ยาแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ นอกจากนี้ rezafungin ยังมีความคงตัวทางเคมีมากกว่า และทนต่อการถูกเปลี่ยนแปลงสภาพได้มากกว่า anidulafungin ทำให้ลดความเป็นพิษต่อตับได้⁶

กลไกการออกฤทธิ์ของยา^{2,6-9}

Rezafungin ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ดังนั้นจึงป้องกันการสังเคราะห์ glucan ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ การยับยั้งเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ทำให้ glu-

can polymers ในเซลล์เชื้อราลดลง ส่งผลให้ผนังเซลล์ผิดปกติ อ่อนแอลง และไม่สามารถทนต่อแรงดันออสโมซิสได้ ทำให้เซลล์เชื้อราตาย⁶ ข้อดีของ rezafungin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม echinocandins คือ ยาออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ของเชื้อราซึ่งเป็นโครงสร้างที่ไม่พบในเซลล์ของสัตว์ ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่ายาต้านเชื้อรากลุ่มอื่น

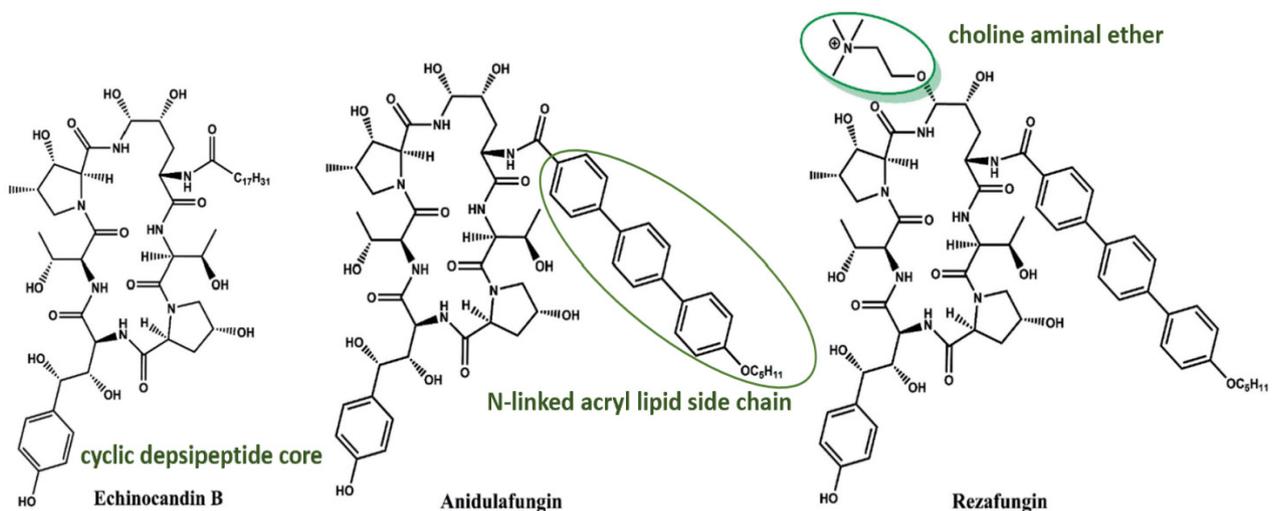
ยาด้านเชื้อราแบ่งออกได้เป็น 5 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ polyenes, triazoles, allylamines, echinocandins และ antimetabolites ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ดังตารางที่ 1

เภสัชพลศาสตร์^{7,12}

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า การได้รับ rezafungin ในขนาดยาที่แนะนำนั้นการตอบสนองจะสูงสุดและไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้เพิ่มขึ้นอีกต่อไป (plateau of flat exposure-efficacy response curve)

สรรพวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

Rezafungin ไม่ได้ยืดระยะเวลาของ QTs ให้นานขึ้นแม้จะให้ขนาดยาซึ่งสูงเป็น 3.5 เท่าของขนาดยาที่



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเชื้อราแต่ละกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10 และ 11)

กลุ่มของยาด้านเชื้อรา	กลไกการออกฤทธิ์
Polyenes	
Amphotericin B	จับกับ ergosterol ที่ cell membrane ของเชื้อรา ทำให้การซึมผ่านของเซลล์ถูกขัดขวางส่งผลให้เซลล์ตาย
Triazoles	
Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole	ขัดขวางการเกิด demethylation ของ lanosterol ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane
Allylamines	
Naftifine, terbinafine	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง ergosterol ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ cell membrane
Echinocandins	
Anidulafungin, micafungin, caspofungin, rezafungin	ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ยับยั้งการสร้าง cell membrane
Antimetabolites	
Flucytosine	ยาเปลี่ยนเป็น 5-fluorouracil ภายในเซลล์ของเชื้อราและขัดขวางการสร้าง nucleic acid

แนะนำสำหรับ loading dose

ขอบเขตการออกฤทธิ์

การศึกษาในหลอดทดลองและการทดลองการติดเชื้อสำหรับ rezafungin พบว่า ยามีฤทธิ์ต้าน *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* และ *C. tropicalis*

การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า ที่ความเข้มข้นน้อยสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90 (MIC90) rezafungin มีฤทธิ์ต้าน *C. krusei*, *C. auris*, *C. dubliniensis*, *C. fabianii*, *C. guilliermondii*, *C. inconspicua*, *C. kefyri*, *C. lusitaniae*, *C. metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa* และ *C. sojae* แต่ในส่วนของคุณภาพของยาในการรักษาการติดเชื้อทางคลินิกนั้นยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ

การเกิดเชื้อดื้อยา

เชื้อราลดความไวต่อยากลุ่ม echinocandin โดยการเกิดกลายพันธุ์ของยีน glucan synthase catalytic subunit-encoding FKS (FKS1 และ/หรือ FKS2) ซึ่งส่งผลในส่วน hot spot ของโปรตีน Fks rezafungin มีความต้านทานต่อการกลายพันธุ์ของยีน FKS ในระดับหนึ่งทำให้ยามีความไวต่อเชื้อมากกว่ายากลุ่ม echinocandin รุ่นแรก ความเกี่ยวข้องของโปรตีน Fks ที่ลดความไวของยาซึ่งมีผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นยังไม่พบอย่างสมบูรณ์ใน rezafungin

เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาการให้ยาแบบครั้งเดียวและแบบหลายครั้ง Cmax และ AUC ของ rezafungin จะเพิ่มขึ้น

ตามสัดส่วนของขนาดยาที่ได้รับในช่วงขนาดยา 50 mg (ขนาดยาเท่ากับ 0.125 เท่าของขนาดยาที่แนะนำสำหรับ loading dose) ถึง 400 mg และจากการวิเคราะห์ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ rezafungin จะอธิบายได้ด้วยรูปแบบการกำจัดยา three compartment model ร่วมกับการกำจัดยาที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (linear pharmacokinetics) และการปลดปล่อยยาที่เวลาใด ๆ เป็นแบบช้า ๆ และคงที่ (zero order drug input)⁶

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานซึ่งได้รับ rezafungin แบบ iv infusion ที่ขนาดยา loading dose ครั้งเดียวคือ 400 mg และตามด้วยขนาดยา 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จะมีค่าเฉลี่ยของ Cmax เท่ากับ 19.2 และ 11.8 mcg/mL ส่วนค่า AUC เท่ากับ 827 และ 667 mcg.h/mL ส่วนค่า Cmin เท่ากับ 2.4 และ 2.2 mcg/mL ในวันที่ 1 และ 15 ตามลำดับ ร้อยละการจับกับโปรตีนในพลาสมาเท่ากับ 87.5-93.6 (ส่วนในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี มีร้อยละการจับกับโปรตีนในพลาสมา เท่ากับ 95.6 หรือมากกว่าร้อยละ 98.6)¹² Vd เท่ากับ 67 ลิตร ค่าการกำจัดเท่ากับ 0.35 L/h และค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 152 ชั่วโมง rezafungin ไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ การขจัดยาส่วนใหญ่ออกทางอุจจาระ ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ radioactive rezafungin พบยาในอุจจาระร้อยละ 74.3 (ส่วนใหญ่อยู่ในรูป unchanged drug) และพบยาในปัสสาวะร้อยละ 25.7 (ส่วนใหญ่อยู่ในรูป inactive metabolites)⁶

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ rezafungin ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในปัจจัยเรื่องอายุ (ช่วงอายุ 20-89 ปี) เพศ (ชายและหญิง) เชื้อชาติ (ผิวขาว ผิวดำ ผิวเหลือง) น้ำหนักตัว (ช่วง 34-155 กิโลกรัม) ค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ (Child Pugh class B หรือ C) ค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติ (CrCl อยู่ในช่วง 9.3 ถึงค่ามากกว่า 120 mL/min) รวมทั้งการทำ hemodialysis หรือ continuous renal replacement therapy ก็ไม่พบความแตกต่างในค่าเภสัชจลนศาสตร์⁶

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า rezafungin ไม่ได้

ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านตับ และไม่ใช้ substrate ของเอนไซม์ CYP หรือ drug transporters และไม่ใช้ inhibitor หรือ inducer ของเอนไซม์ CYP ที่พบทั่วไป สำหรับอันตรกิริยาระหว่างยานั้นมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า rezafungin ไม่มีผลต่อ substrate สำหรับเอนไซม์ CYP หรือ drug transporters ได้แก่ caffeine (CYP-1A2), digoxin (P-gp), efavirenz (CYP3A), metformin (OCT, MATE), midazolam (CYP3A), pitavastatin (OATP), repaglinide (CYP2C8), rosuvastatin (BCRP, OATP) และ tacrolimus (CYP3A, P-gp) รวมทั้ง rezafungin ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วมกัน เช่น cyclosporine, ibrutinib, mycophenolate mofetil และ venetoclax⁶

ยาด้านเชื้อราที่ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน ในปัจจุบัน ได้แก่ amphotericin B deoxycholate, amphotericin B liposomal, fluconazole, voriconazole, adidulafungin, micafungin, caspofungin และ rezafungin ซึ่งค่าทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัว มีค่าตามตารางที่ 2

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ระยะที่ 2 (STRIVE)¹⁵

การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ระยะที่ 2 ในหลายประเทศแบบ double-blind และ double-dummy การศึกษานี้มีผู้ใหญ่จำนวน 207 คนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ร่วมกับมีอาการแสดงทั้งระบบและการยืนยันว่ามีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาคือรูปแบบของการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานบางอย่าง เช่น endocarditis, myocarditis, osteomyelitis และ meningitis รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเชื้อราทางหลอดเลือดดำมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 ตามด้วยการ

ตารางที่ 2 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเชื้อราสำหรับการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อ
แคนดิดาแบบรุกราน^{7,13,14}

รายการยา	Cmax (mcg/mL)	AUC (mg x h/L)	ร้อยละการจับกับ โปรตีนในพลาสมา	การเปลี่ยน สภาพยา	การกำจัด ยา	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)
Polyenes						
Amphotericin B deoxycholate	0.5-2	17	>95	ต่ำ (ส่วนน้อย)	อุจจาระ	50
Amphotericin B liposomal	83	555	>95	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ	100-150
Triazoles						
Fluconazole	6-20	400-800	10	ต่ำ	ไต	27-34
Voriconazole	3-4.6	20.3	58	ต่ำ	อุจจาระ	6
Echinocandins						
Anidulafungin	6-7	99	84	การย่อยสลาย ทางเคมี	อุจจาระ	26
Micafungin	10-16	158	99	ต่ำ	อุจจาระ	15
Caspofungin	8-10	119	97	ต่ำ	ปัสสาวะ	30
Rezafungin	13-24	827	87.5-93.6	ไม่ทราบ	อุจจาระ	152

ให้ขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ ให้ caspofungin ทางหลอดเลือดดำ 70 mg ในวันที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 50 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับการให้ fluconazole รูปแบบรับประทานสำหรับการรักษาแบบ step-down หลังจากการรักษาในวันที่ 3 โดยให้ยาเป็นระยะเวลาสั้นกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์ ประสิทธิภาพของยาถูกประเมินในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ยาทั้งหมด 183 คน โดยแบ่งเป็นให้ rezafungin 400 mg จำนวน 76 คน rezafungin 400/200 mg จำนวน 46 คน และ caspofungin จำนวน 61 คน พบว่า อัตราการรักษาหายโดยรวมในวันที่ 14 ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักมีค่าเท่ากับร้อยละ 60.5 (46/76) ร้อยละ 76.1 (35/46) และ ร้อยละ 67.2 (41/61) ส่วนผลลัพธ์รองได้แก่ อัตราการรักษาหายทางคลินิกซึ่งประเมินโดย

ผู้วิจัยมีค่าเท่ากับ ร้อยละ 69.7 (53/76) ร้อยละ 80.4 (37/46) และ ร้อยละ 70.5 (43/61) อัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุในวันที่ 30 มีค่าเท่ากับร้อยละ 15.8 ร้อยละ 4.4 และ ร้อยละ 13.1 รวมทั้งอัตราการรักษาหายในวันที่ 14 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. albicans* เท่ากับร้อยละ 57.9 ร้อยละ 84.2 และ ร้อยละ 73.5 เปรียบเทียบกับอัตราการรักษาหายในวันที่ 14 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ *C. albicans* คือ ร้อยละ 80.5 ร้อยละ 81.3 และ ร้อยละ 68.8 ในการศึกษานี้สรุปได้ว่า rezafungin มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน แต่ยังไม่สามารถพิสูจน์ความแตกต่างในเรื่องประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาแต่ละกลุ่มได้

การศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 (ReSTORE)¹⁶

การศึกษาวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 3 ในหลายประเทศแบบ double-blind และ double-dummy การศึกษานี้มีผู้ใหญ่จำนวน 199 คนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ร่วมกับมีอาการแสดงทั้งระบบและการยืนยันว่ามีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดหรือติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 มีการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดเท่านั้น เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษาคือ รูปแบบของการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานบางอย่าง เช่น endocarditis, myocarditis, osteomyelitis และ meningitis รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราทางหลอดเลือดดำมากกว่า 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ rezafungin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง รวมทั้งหมดที่ให้ยา คือ 2-4 ครั้ง หรือ ให้ caspofungin ทางหลอดเลือดดำ 70 mg ในวันที่ 1 ตามด้วยการให้ขนาด 50 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับการให้ fluconazole รูปแบบรับประทานสำหรับการรักษาแบบ stepdown เป็นระยะเวลา 14-28 วัน ซึ่งพบว่า ประสิทธิภาพของ rezafungin ไม่ด้อยกว่า caspofungin ในเรื่องผลลัพธ์หลักคือ การรักษาหายจากโรคในวันที่ 14 และ สถานะของการเสียชีวิตหรือการไม่ทราบถึงการรอดชีวิตที่ 30 วัน โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin มีการรักษาหายจากโรคในวันที่ 14 เท่ากับ ร้อยละ 59.1 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 60.6 (ค่าความต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ -1.1 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -14.9 ถึง 12.7) ในส่วนสถานะของการเสียชีวิตหรือการไม่ทราบถึงการรอดชีวิตที่ 30 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 23.6 และร้อยละ 21.2 ตามลำดับ (ค่าความต่างเท่ากับร้อยละ 2.4 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -9.7 ถึง 14.4) ผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดเท่านั้นและกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานมีลักษณะคล้ายกัน การรักษาหายจากโรคจะประกอบด้วย การประเมินอาการทางคลินิก

ของผู้วิจัย การรักษาด้วยรังสี และการกำจัดเชื้อรา ซึ่งทั้งหมดจะทบทวนข้อมูลแบบปกปิด

ในการศึกษา ReSTORE พบประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin ในระยะแรกของการรักษา โดยสัดส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลเลือดเป็นลบที่ 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง คือ ร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 46 และร้อยละ 74 เปรียบเทียบกับร้อยละ 64 ตามลำดับ ส่วนอัตราการรักษาหายจากโรค คือ ร้อยละ 56 เปรียบเทียบกับร้อยละ 52 รวมทั้งอัตราการกำจัดเชื้อราในวันที่ 5 คือ ร้อยละ 69 เปรียบเทียบกับร้อยละ 62 โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin และ caspofungin มีการรักษาหายจากโรคและอัตราการกำจัดเชื้อราในวันที่ 14 ไม่แตกต่างกันในเชื้อสายพันธุ์แคนดิดา (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* และ *C. parapsilosis*) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยน้อยร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin และ caspofungin ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ปวดบวม ภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือด และภาวะโลหิตจาง รวมทั้งยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ rezafungin จำนวน 55 คน (ร้อยละ 56) และกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ caspofungin จำนวน 52 คน (ร้อยละ 53)

ในการศึกษาของ Thompson GR 3rd และคณะ¹⁷ ได้นำข้อมูลของการศึกษา STRIVE และ ReSTORE มาวิเคราะห์ร่วมกันเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา rezafungin พบว่า จากทั้ง 2 การศึกษามีผู้ป่วยทั้งหมด 294 คน โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin จำนวน 139 คน และมีผู้ป่วยที่ได้รับ caspofungin จำนวน 155 คน พบอัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุที่ 30 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และ caspofungin มีค่าเท่ากับ ร้อยละ 19 (26 จาก 139 คน) และร้อยละ 19 (30 จาก 155 คน) ตามลำดับ สำหรับค่าขอบบนของช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ในเรื่องความแตกต่างในการรักษามีค่าต่ำกว่าร้อยละ 10 (ค่าความแตกต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ -1.5 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -10.7 ถึง 7.7) อัตราการกำจัดเชื้อราที่ 5 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rezafungin และ caspofungin มีค่า

เท่ากับ ร้อยละ 73 (102 จาก 139 คน) และร้อยละ 65 (100 จาก 155 คน) ตามลำดับ (ค่าความต่างที่ถ่วงน้ำหนักเท่ากับ ร้อยละ 10 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ -0.3 ถึง 20.4) ในเรื่องข้อมูลความปลอดภัยของยานั้นไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า rezafungin ไม่ได้มีข้อดีเหนือกว่า caspofungin สำหรับการเสียชีวิตทุกสาเหตุ แต่มีข้อดีกว่าในเรื่องประสิทธิภาพในการเริ่มรักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน

ข้อบ่งใช้⁷

ใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ซึ่งมีข้อจำกัดในการใช้ยาหรือไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษาแล้ว

ขนาดยา^{7,12}

Rezafungin บริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ได้แก่ loading dose 400 mg และหลังจากนั้นตามด้วยขนาดยา 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง โดยความปลอดภัยของยายังไม่ได้ศึกษาในการให้ยามากกว่า 4 ครั้ง

กรณีไม่ได้บริหารยาในวันที่กำหนด ควรบริหารยาทันทีที่เป็นไปได้ โดยถ้าบริหารยาภายใน 3 วัน ของวันที่กำหนดไว้ การบริหารในสัปดาห์ถัดไปสามารถบริหารตามวันเดิมที่กำหนดได้ แต่ถ้าบริหารยาเกิน 3 วัน ของวันที่กำหนดไว้ ควรทบทวนการบริหารยาใหม่โดยให้ห่างจากขนาดยาถัดไปอย่างน้อย 4 วัน กรณีกลับมาบริหารยาใหม่อีกครั้ง ให้เริ่ม loading dose ที่ขนาด 400 mg

อาการไม่พึงประสงค์⁷

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา loading dose 400 mg และตามด้วยขนาด 200 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง มีดังนี้
ความผิดปกติทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้อง-

เสีย อาเจียน คลื่นไส้ ปวดท้อง และท้องผูก

ความผิดปกติในระดับอวัยวะไตในเลือด ได้แก่ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ

ความผิดปกติทั่วไป ได้แก่ มีไข้

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง ได้แก่ภาวะโลหิตจาง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ สัน ภาวะลิ้ม-เลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด ภาวะคลื่นลำบาก ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะน้ำเกิน นอนไม่หลับ อาการผิวหนังร้อนแดง ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ภาวะไต-วายเฉียบพลัน ค่าตับผิดปกติ (ค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ และมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ gamma-glutamyltransferase) และภาวะปลายประสาทอักเสบ

การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ⁷

หญิงตั้งครรภ์

ไม่มีข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

มารดาให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลว่าพบ rezafungin หรือ เมแทบอลิท์ในน้ำนมของมนุษย์ แต่มีข้อมูลว่าพบ rezafungin ในน้ำ-นมของหนู เมื่อยาถูกพบในน้ำนมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ก็มีความเป็นไปได้ที่จะพบยาในน้ำนมของมนุษย์ ดังนั้นจึงต้องพิจารณาภาวะของผู้ป่วยถึงความจำเป็นที่ต้องใช้ ยาร่วมกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับทารกได้

ข้อห้ามในการใช้ยา⁷

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่ไวต่อ rezafungin หรือยาในกลุ่ม echinocandins ตัวอื่น

การติดตามการใช้ยา⁷

1. ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ: อาจพบหน้าแดง รู้สึกร้อน ผื่นลมพิษ คลื่นไส้ และอาการแน่นหน้าอก ถ้ามีอาการเหล่านี้ควรให้ยาช้าลงหรือหยุด

ยา แล้วเริ่มให้ใหม่ในอัตราการใช้ยาต่ำ ๆ

2. ความไวต่อแสง: ยาอาจทำให้ไวต่อแสงได้ ผู้ป่วยจึงควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการเจอแดดหรือแหล่งที่พบรังสียูวีในช่วงที่ให้อาอยู่

3. อาการไม่พึงประสงค์ต่อดับ: อาจพบค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติได้ และเมื่อมีค่าความผิดปกติที่ชัดเจน ควรมีการติดตามผู้ป่วยระหว่างการรักษาให้ยา ร่วมกับประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ยา

การเตรียมยา ก่อนบริหาร⁷

ยาเป็นผงสีขาวถึงเหลืองอ่อน บรรจุในขวดยาแบบใช้ครั้งเดียว ยามีความแรงเดียว คือ 200 mg โดยก่อนบริหารยาต้องผสมยาด้วย sterile water for injection USP การบริหารยาขนาด 200 mg ต้องผสม sterile water for injection 9.5 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 20 mg/mL ส่วนการบริหารยาขนาด 400 mg ต้องผสมยาจำนวน 2 ขวด หลังจากนั้นเจือจางยาที่ผสมแล้วใน 0.9% sodium chloride injection, 0.45% sodium chloride injection หรือ 5% dextrose injection ให้มีปริมาตร 250 mL ยาที่ผสมแล้วให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างช้า ๆ อย่างน้อย 1 ชั่วโมง

การเก็บรักษา ยาและความคงสภาพของยา⁷

ยาที่ยังไม่ได้ผสมให้เก็บที่อุณหภูมิ 20-25 องศาเซลเซียส

ยาที่ผสม sterile water for injection แล้วสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 5-25 องศาเซลเซียส และมีความคงสภาพ 24 ชั่วโมง

ยาที่ผสมเป็นสารละลายแล้วจะให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถเก็บที่อุณหภูมิ 5-25 องศาเซลเซียส และห้ามนำยาเก็บในช่องแช่แข็ง

อภิปราย

การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกราน เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาใน

โรงพยาบาล นอกจากนี้ยังมีผลกระทบในเรื่องค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วยและครอบครัวเนื่องจากค่ารักษาพยาบาลที่สูงอีกด้วย ยากลุ่ม echinocandins เป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้รักษาการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือดและการติดเชื้อแคนดิดาแบบรุกรานทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศแถบยุโรปซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาของประเทศไทยซึ่งอ้างอิงแนวทางการดูแลรักษาจากสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย แต่ในทางปฏิบัติประเทศไทยจะแนะนำให้ใช้ amphotericin B deoxycholate เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านราคา

ยากลุ่ม echinocandins มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อราได้ดี รวมถึงเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยากลุ่ม azoles ข้อดีของยากลุ่ม echinocandins เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านเชื้อราชนิดอื่น ๆ ได้แก่ ขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง มีความเป็นพิษน้อย และสามารถให้ร่วมกับยากลุ่มอื่นได้ แต่ยากลุ่ม echinocandins รุ่นแรกก็ยังมีข้อจำกัด เช่น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือภาวะตับอักเสบและผื่นแพ้ การให้ยาทางหลอดเลือดดำที่จำเป็นต้องให้ทุกวัน ดังนั้นจึงมีการพัฒนารุ่นใหม่เพื่อแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้ rezafungin เป็นยารุ่นที่สองในกลุ่ม echinocandins ซึ่งมีข้อดีกว่ายากลุ่ม echinocandins รุ่นแรก (anidulafungin, caspofungin, micafungin) ในเรื่องความคงตัวของยาและเภสัชจลนศาสตร์โดยยาสามารถให้ทางหลอดเลือดดำแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาว (ค่าครึ่งชีวิตของยาในการให้ยาครั้งแรกมากกว่า 80 ชั่วโมง และจะเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 150 ชั่วโมง เมื่อให้ยาในครั้งที่ 2 และ 3) และยังพบว่า อาจมีค่าความเข้มข้นของยาสูงตั้งแต่เริ่มการรักษา (ความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือดที่ประมาณ 1 ชั่วโมง) ซึ่งเป็นข้อดีในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา นอกจากนี้ยาายังทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อดับและปฏิกิริยาระหว่างยาที่น้อยลงอีกด้วย การศึกษาระยะที่ 2 STRIVE เป็นการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์ในการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin ซึ่งเป็น echinocandins รุ่นแรก โดยเมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาแล้วพบว่า ยามีความปลอดภัย ความทนต่อยา

และมีประสิทธิภาพในการให้ยาแบบสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ caspofungin แบบวันละ 1 ครั้งร่วมกับการให้ fluconazole โดยเมื่อพิจารณาในเรื่อง ประสิทธิภาพของยาแล้วพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ระยะเวลาในการให้ rezafungin กับ caspofungin นั้นต่างกัน การให้ rezafungin น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีกว่าเนื่องจาก ให้ยาแค่สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ซึ่งช่วยเพิ่มความร่วมมือในการ ใช้น้ำของผู้ป่วย รวมทั้งคำปรึกษาโดยรวมน่าจะมีความคุ้มค่ามากกว่า ส่วนการศึกษาในระยะที่ 3 ReSTORE เป็นการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์การประเมินความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพของ rezafungin เปรียบเทียบกับ caspofungin เช่นเดียวกับการศึกษา STRIVE แต่มีความชัดเจนกว่าในเรื่องการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเหลือแค่ 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ rezafungin 400 mg ในสัปดาห์ที่ 1 และได้รับ rezafungin 200 mg ในสัปดาห์ที่ 2-4 เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับ caspofungin แบบวันละ 1 ครั้ง โดยเมื่อ พิจารณาผลการศึกษาแล้วพบว่า ข้อมูลประสิทธิภาพของ ยานั้นไม่แตกต่างกันซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการ ศึกษา STRIVE รวมทั้งไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ซึ่งช่วยสนับสนุนข้อมูลความปลอดภัยในการให้ยาได้ แต่ อย่างไรก็ตามยังขาดผลการศึกษาความปลอดภัยในผู้ป่วย จำนวนมากเนื่องจากเมื่อพิจารณาจากการศึกษาของ

Thompson GR 3rd และคณะ ที่ได้นำข้อมูลของการ ศึกษา STRIVE และ ReSTORE มาวิเคราะห์ร่วมกันยังมี จำนวนผู้ป่วยเพียง 294 คน ซึ่งอาจยังไม่สามารถยืนยัน ได้ว่า rezafungin มีความเหมาะสมในผู้ป่วยทุกคนได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

Rezafungin เป็นยา รุ่นที่สองในกลุ่ม echinocandins ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ 1,3-β-D-glucan synthase ส่งผลในการยับยั้งการสร้าง cell membrane ทำให้เซลล์ของเชื้อราตาย ข้อดีของ rezafungin ที่ดีกว่ายาในกลุ่ม echinocandins รุ่นแรกคือ ยา มีค่าครึ่งชีวิตยาวทำให้สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำ เพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ และยามีประสิทธิภาพในการฆ่า เชื้อราสูงเนื่องจากผ่านเข้าสู่บริเวณที่ติดเชื้อได้ดี นอกจากนี้ยายังมีความปลอดภัยเพิ่มขึ้นเนื่องจากไม่ได้ถูกเปลี่ยน สภาพที่ตับ และพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อย สำหรับเภสัชกรจะมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำแก่ แพทย์และพยาบาลในเรื่องข้อบ่งชี้ยา ขนาดยาที่แนะนำ รวมทั้งการเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบจาก ยา เช่น ปฏิกริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำและ ความเป็นพิษ

เอกสารอ้างอิง

1. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(2):389-413. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.007.
2. de Oliveira Santos GC, Vasconcelos CC, Lopes AJO, de Sousa Cartágenes MDS, Filho AKDB, do Nascimento FRF, et al. Candida infections and therapeutic strategies: mechanisms of action for traditional and alternative agents. *Front Microbiol.* 2018;9:1351. doi: 10.3389/fmicb.2018.01351.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: rezafungin acetate for the treatment of invasive candidiasis. EU

- designated No. EU/3/20/2385 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 [cited 2023 Jul 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2385-public-summary-opinion-orphan-designation-rezafungin-acetate-treatment-invasive-candidiasis_en.pdf
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
5. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan

- SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):946-53. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.010.
6. Syed YY. Rezafungin: first approval. *Drugs*. 2023; 83(9):833-40. doi: 10.1007/s40265-023-01891-8.
7. Melinta Therapeutics LLC. REZZAYO™ (rezafungin for injection), for intravenous use [Internet]. Lincolnshire (IL): Melinta Therapeutics LLC; 2023. [cited 2023 Jul 18]. Available from: [https://www.rezzayo.com/wp-content/pdfs/REZZAYO%20\(rezafungin%20for%20injection\)%20Package%20Insert.pdf](https://www.rezzayo.com/wp-content/pdfs/REZZAYO%20(rezafungin%20for%20injection)%20Package%20Insert.pdf)
8. Szymanski M, Chmielewska S, Czyzewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022;37(1):876-94. doi: 10.1080/14756366.2022.2050224.
9. Zhao Y, Perlin DS. Review of the novel echinocandin antifungal rezafungin: animal studies and clinical data. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):192. doi: 10.3390/jof6040192.
10. McKenry PT, Nessel TA, Zito PM. Antifungal antibiotics. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/>
11. Robbins N, Wright GD, Cowen LE. Antifungal drugs: the current armamentarium and development of new agents. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0002-2016.
12. Merative Corporation. DRUGDEX [data on the internet]. Ann Arbor (MI): Micromedex, Merative Corporation; 2023 [cited 2024 May 10]. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/C56967/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/ (Subscription required)
13. Lepak AJ, Andes DR. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(5):a019653. doi: 10.1101/cshperspect.a019653.
14. Bellmann R, Smuszkievicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017;45(6):737-79. doi: 10.1007/s15010-017-1042-z.
15. Thompson GR 3rd, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, et al. Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: the STRIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3647-55. doi: 10.1093/cid/ciaa1380.
16. Thompson GR 3rd, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10370):49-59. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8.
17. Thompson GR 3rd, Soriano A, Honore PM, Bassetti M, Cornely OA, Kollef M, et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(3):319-28. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0.